

PCT/EP 03/08887

01 APR 2005

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 20 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



6 bis, rue de Saint Pétersbourg
5800 Paris Cedex 08
téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BRÈVE DE BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Liv



N° 11354*02

PCT/EP 03/08887

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 010801

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE

LIEU

1 OCT 2002

N° D'ENREGISTREMENT

75 INPI PARIS

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0212135

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

01 OCT. 2002

PAR L'INPI

Vos références pour ce dossier BFF 02/0115

(facultatif)

☒ NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET LAVOIX
2, Place d'Estienne d'Orves
75441 PARIS CEDEX 09

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

☒ NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de

☐

brevet européen *Demande de brevet initiale*

N°

Date

☒ TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux acides arylhexadiénoïques substitués et de leurs esters, utilisables dans le traitement et la prévention du diabète, des dyslipidémies et de l'athérosclérose compositions pharmaceutiques les contenant et procédés de préparation.

☒ DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

☒ DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

MERCK SANTE

Prénoms
Forme juridique

Société par actions simplifiée

N° SIREN

572028033

Code APE-NAF

Domicile
ou
siège

Rue

37 rue Saint-Romain

Code postal et ville

69008 LYON

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

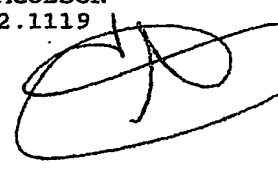

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU 1 OCT 2002 N° D'ENREGISTREMENT INPI PARIS NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0212135		Réservé à l'INPI DB 540 W / 010801	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		BFF 02/0115	
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		CABINET LAVOIX 2 Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09 FRANCE 01 53 20 14 20 01 48 74 54 56 brevets@cabinet-lavoix.com	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		C. JACOBSON n° 92.1119 	
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI M. BLANCANEUX 	

La présente invention se rapporte à des dérivés d'acides aryl-hexadiénoïques utilisables dans le traitement de dyslipidémies, de l'athérosclérose et du diabète, à des compositions pharmaceutiques les contenant et à des procédés permettant la préparation de ces composés.

5 L'invention concerne également l'utilisation de ces composés pour l'élaboration de médicaments destinés au traitement de dyslipidémies, de l'athérosclérose et du diabète.

La maladie cardiovasculaire demeure dans la plupart des pays une des principales maladies et la principale cause de mortalité. Environ un tiers des
10 hommes développent une maladie cardiovasculaire majeure avant l'âge de 60 ans, les femmes présentant un risque inférieur (rapport de 1 à 10). Avec la vieillesse (après 65 ans, les femmes deviennent aussi vulnérables aux maladies cardiovasculaire que les hommes), cette maladie prend encore de l'ampleur. Les
15 maladies vasculaires comme la maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral, la resténose et la maladie vasculaire périphérique, demeurent la première cause de mortalité et de handicap à travers le monde.

Tandis que le régime alimentaire et le style de vie peuvent accélérer le développement de maladies cardiovasculaires, une prédisposition génétique conduisant à des dyslipidémies est un facteur significatif dans les accidents
20 cardiovasculaires et les décès.

Le développement de l'athérosclérose semble être relié principalement à la dyslipidémie qui signifie des niveaux anormaux de lipoprotéines dans le plasma sanguin. Cette dysfonction est particulièrement évidente dans la maladie coronaire, le diabète et l'obésité.

25 Le concept destiné à expliquer le développement de l'athérosclérose a été principalement orienté sur le métabolisme du cholestérol et sur le métabolisme des triglycérides.

Cependant, depuis les travaux de Randle et al. (Lancet, 1963, 785-789), il a été proposé un concept original : un cycle glucose-acide gras ou cycle de Randle
30 qui décrit la régulation de l'équilibre entre le métabolisme des lipides en termes de triglycérides et de cholestérol, et l'oxydation du glucose. Suivant ce concept,

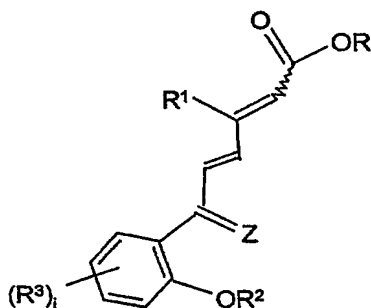
les inventeurs ont développé un programme original ayant pour but de trouver de nouveaux composés agissant simultanément sur les métabolismes des lipides et du glucose.

Les fibrates sont des agents thérapeutiques bien connus avec un mécanisme d'action via les "Peroxisome Proliferator Activated Receptors". Ces récepteurs sont les principaux régulateurs du métabolisme des lipides dans le foie (isoforme PPAR α).

Dans les dix dernières années, les thiazolidinediones ont été décrites en tant que puissants agents hypoglycémiant chez l'animal et chez l'homme. Il a été reporté que les thiazolidinediones sont des activateurs sélectifs puissants d'une autre isoforme des PPARs : les PPAR γ (Lehmann et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 12953-12956).

Les inventeurs ont découvert une nouvelle classe de composés qui sont des activateurs puissants des isoformes PPAR α et PPAR γ . Du fait de cette activité, ces composés présentent un effet hypolipidémiant et hypoglycémiant important.

Plus précisément, les composés I de l'invention ont pour formule :



dans laquelle

R¹ représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement substitué ; un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ; un groupe hétérocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ;

R² représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement halogéné ; un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement

substitué ; un groupe hydrocarboné aliphatique saturé substitué par un groupe carbocyclique aromatique éventuellement substitué ; ou un groupe hydrocarboné aliphatique saturé substitué par un groupe hétérocyclique saturé et/ou aromatique ;

- 5 les R^3 représentent indépendamment les uns des autres un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement halogéné et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes de O ou S ; un atome d'halogène ; un groupe nitro ; cyano ; un groupe (C_6-C_{10}) aryloxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; un groupe (C_6-C_{10}) arylthio éventuellement substitué
- 10 par un ou plusieurs radicaux G° ; (C_1-C_{10}) alkylsulfonyl ; (C_6-C_{10}) arylsulfonyl dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; hétéroaryle de 5 à 7 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; (C_6-C_{10}) aryloxycarbonyl ; (C_6-C_{10}) arylcarbonylamino ; (C_1-C_{10}) alcoxycarbonyl ;
- 15 (C_1-C_{10}) alkylcarbonylamino ; di (C_1-C_{10}) alkylamino ; (C_6-C_{10}) aryl- (C_1-C_{10}) alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; (C_6-C_{10}) aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; (C_1-C_{10}) alkylcarbonyl ; ou (C_3-C_8) cycloalkyl- (C_1-C_{10}) alkyle dans lequel cycloalkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ;
- 20 G° est choisi parmi halogène ; alcoxy éventuellement halogéné ; ou alkyle éventuellement halogéné ;

R représente un atome d'hydrogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique saturé ; un groupe amino éventuellement substitué par un ou deux groupes hydrocarbonés aliphatiques saturés ; ou un groupe carbocyclique aromatique

25 éventuellement substitué ;

Z représente O ; CHR^4 dans lequel R^4 prend l'une quelconque des significations données ci-dessus pour R ;

i représente l'entier 0, 1, 2, 3 ou 4,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 30 Par atome d'halogène, on entend selon l'invention un atome de chlore, un atome de brome, un atome de fluor ou un atome d'iode.

Par groupe hydrocarboné aliphatique, on entend un groupe hydrocarboné à chaîne linéaire ou ramifiée, comprenant préférablement de 1 à 14 atomes de carbone, de préférence de 1 à 10, mieux encore de 1 à 6 atomes de carbone, par exemple de 1 à 4 atomes de carbone.

5 Des exemples de groupes aliphatiques hydrocarbonés saturés sont les radicaux alkyle tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, 2-méthylbutyle, 1-éthylpropyle, hexyle, isohexyle, néohexyle, 1-méthylpentyle, 3-méthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 2-éthylbutyle, 1-méthyl-1-éthylpropyle, heptyle, 1-méthylhexyle, 1-propylbutyle,
10 4,4-diméthylpentyle, octyle, 1-méthylheptyle, 2-méthylhexyle, 5,5-diméthylhexyle, nonyle, décyle, 1-méthylnonyle, 3,7-diméthylloctyle et 7,7-diméthylloctyle.

Des exemples de groupes aliphatiques hydrocarbonés saturés halogénés sont les groupes alkyle halogénés tels que les groupes alkyle perhalogénés du
15 type $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$ ou $-\text{CCl}_2\text{CCl}_3$.

Dans le cadre de l'invention, l'expression radical cyclique (carbocyclique ou hétérocyclique) saturé et/ou aromatique signifie qu'un même radical peut comprendre une partie saturée et/ou une partie aromatique.

Les radicaux carbocycliques et hétérocycliques englobent les radicaux
20 mono- et polycycliques ; de préférence ces radicaux désignent des radicaux mono-, ou bi- ou tricycliques. Dans le cas des radicaux polycycliques, il doit être entendu que ceux-ci sont constitués de monocycles condensés deux à deux (par exemple orthocondensés ou péricondensés), c'est-à-dire présentant au moins deux atomes de carbone en commun. De façon préférée, chaque monocycle
25 comprend de 3 à 8 chaînons, mieux encore de 5 à 7.

Les groupes hétérocycles comprennent des hétéroatomes généralement choisis parmi O, N et S éventuellement à l'état oxydé (cas de S et N).

De préférence, chacun des monocycles constituant l'hétérocycle comprend de 1 à 4 hétéroatomes, mieux encore de 1 à 3.

30 Des exemples de groupes hétérocycliques monocycliques aromatiques sont les hétéroaryles monocycliques de 5 à 7 sommets, tels que la pyridine, le

furane, le thiophène, le pyrrole, l'imidazole, le thiazole, l'isoxazole, l'isothiazole, le furazane, la pyridazine, la pyrazine, les thiazines, l'oxazole, le pyrazole, l'oxadiazole, le triazole et le thiadiazole.

Des exemples de groupes hétérocycliques monocycliques insaturés sont les
5 dérivés insaturés des hétérocycles monocycliques aromatiques mentionnés ci-dessus.

Des exemples d'hétérocycles monocycliques saturés de 5 à 7 sommets sont notamment le tétrahydrofuranne, le dioxolane, l'imidazolidine, la pyrazolidine, la pipéridine, le dioxanne, la morpholine, le dithiane, la thiomorpholine, la
10 pipérazine, le trithiane, l'oxépine ou l'azépine.

Des exemples de groupes hétérocycliques bicycliques aromatiques dans lesquels chaque monocycle présente de 5 à 7 sommets sont les groupes indolizine, indole, isoindole, benzofuranne, benzopyranne, benzothiophène, indazole, benzimidazole, benzothiazole, benzofurazane, benzothiofurazane, purine,
15 quinoline, isoquinoline, cinnoline, phtalazine, quinazoline, quinoxaline, naphthyridines, pyrazolotriazine (tel que pyrazolo-1,3,4-triazine), pyrazolopyrimidine et ptéridine.

Les dérivés saturés de ces groupes sont des exemples de groupes hétérocycliques bicycliques saturés.

Des exemples de groupes hétérocycliques tricycliques aromatiques sont
20 ceux constitués de monocycles de 5 à 7 sommets tels que l'acridine ou le carbazole. Les dérivés saturés de ces groupes sont des exemples de groupes hétérocycliques tricycliques saturés.

Les radicaux carbocycliques aromatiques sont de préférence en (C₈-C₁₈).

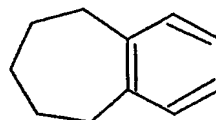
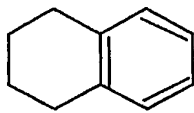
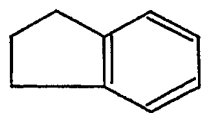
25 Parmi ceux-ci, on peut citer notamment les radicaux phényle, naphthyle, anthryle ou phénanthryle.

Comme exemple de groupe hydrocarboné aliphatique saturé substitué par un groupe aromatique éventuellement substitué, on peut mentionner le groupe benzyle éventuellement substitué.

30 Des radicaux carbocycliques saturés sont notamment les radicaux cycloalkyle, de préférence (C₃-C₁₈)cycloalkyle, mieux encore (C₃-C₁₀) tels que

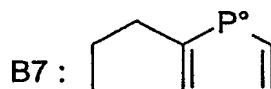
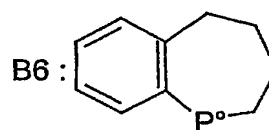
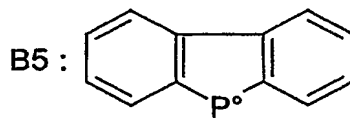
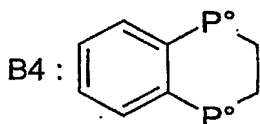
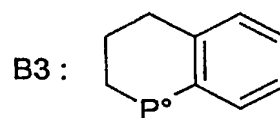
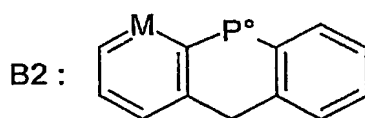
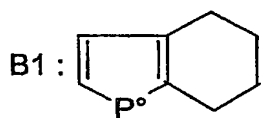
cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, adamantyle ou norbornyle.

Des exemples de noyaux carbocycliques aromatiques et/ou saturés sont les radicaux suivants :



5

Des exemples de noyaux hétérocycliques saturés et/ou aromatiques sont les suivants :



- 10 dans lesquels P° représente O, S ou SO_2 et M représente N ou C. De préférence, dans B1, P° représente O ou S ; dans B2, P° représente SO_2 ou O et M représentent C ou N ; dans B3, P° représente O ; dans B4, P° représente O ; dans B5, P° représente O ; dans B6, P° représente O ; dans B7, P° représente S.

- 15 Lorsque M ou P° représente N, celui-ci est préférablement substitué par un atome d'hydrogène, par alkyle ou alkylcarbonyle.

Lorsque le groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement halogéné est interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène et de soufre, cela signifie qu'un ou plusieurs atomes de carbone de la chaîne hydrocarbonée sont

remplacés par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre, étant entendu que deux hétéroatomes ne sont pas reliés l'un à l'autre dans la chaîne.

De manière préférée, R^1 représente alkyle ou aryle, par exemple (C_1-C_6) alkyle tel que méthyle ou (C_6-C_{10}) aryle tel que phényle.

5 Une signification préférée de Z est O.

Avantageusement, i est 1 et R^3 , situé en position 5 du noyau phényle, représente (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy ou un atome d'halogène.

De façon avantageuse, R^2 représente (C_1-C_6) alkyle ou benzyle.

10 Les substituants des groupes hydrocarbonés aliphatiques, des groupes carbocycliques et hétérocycliques sont par exemple :

un atome d'halogène ; cyano ; hydroxy ; nitro ; (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné ; (C_1-C_{10}) alcoxy éventuellement halogéné ; (C_6-C_{10}) alkylthio éventuellement substitué par (C_6-C_{10}) arylsulfonyl dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G ; (C_6-C_{10}) aryloxy dans
 15 lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G ; (C_6-C_{10}) arylthio dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G ; (C_1-C_{10}) alkylsulfonyl ; (C_6-C_{10}) arylsulfonyl dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G ; hétéroaryle de 5 à 7 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et
 20 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G et/ou par (C_1-C_{10}) alkylcarbonyl ; (C_1-C_{10}) alcoxycarbonyl ; (C_6-C_{10}) aryloxycarbonyl dans lequel aryle est substitué par un ou plusieurs radicaux G ; (C_1-C_{10}) alkylcarbonylamino ; di (C_1-C_{10}) alkylamino ; (C_2-C_4) alkylènedioxy ; (C_3-C_5) alkylène éventuellement substitué par oxo ; (C_6-C_{10}) aryl- (C_1-C_{10}) alkyle dans
 25 lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G ; (C_6-C_{10}) aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G ; (C_1-C_{10}) alkylcarbonyl, de préférence (C_1-C_6) alkylcarbonyl ; (C_3-C_8) cycloalkyl- (C_1-C_8) alkyle dans lequel cycloalkyle est lui-même substitué par (C_6-C_{10}) arylsulfonylamino où aryle est éventuellement halogéné ;
 30 où G est choisi parmi halogène ; hydroxy ; (C_1-C_{14}) alcoxy éventuellement halogéné, de préférence (C_1-C_{10}) alcoxy éventuellement halogéné ; (C_1-C_{14}) alkyle

éventuellement halogéné, de préférence (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement halogéné ; nitro ; cyano ; di(C₁-C₁₄)alkylamino, de préférence di(C₁-C₁₀)alkylamino ; (C₆-C₁₀)aryle éventuellement halogéné et/ou éventuellement substitué par (C₁-C₁₄)alkyle.

- 5 Des exemples de groupes hydrocarbonés aliphatiques saturés halogénés (ou alkyle halogéné) sont les groupes perhalogénés tels que trifluorométhyle, ou 2,2,3,3,3-pentafluoroéthyle.

De même, un exemple de groupe alcoxy halogéné est un groupe perhalogéné tel que trifluorométhoxy.

- 10 Les sels des composés de formule I de l'invention à fonction basique peuvent être obtenus par réaction d'addition avec un acide, par exemple par réaction du composé de formule I avec une quantité équivalente de l'acide dans un solvant inerte tel que l'éthanol et évaporation ultérieure. Des acides particulièrement appropriés sont les acides organiques ou minéraux conduisant à
15 des sels physiologiquement acceptables.

A titre d'acide minéral, on peut citer l'acide sulfurique, l'acide nitrique, les acides halogénohydriques tels que l'acide chlorhydrique ou l'acide borohydrique, les acides phosphoriques tel que l'acide orthophosphorique et l'acide sulfamique.

- A titre d'acide organique approprié, on mentionnera en particulier les
20 acides aliphatique, alicyclique, araliphatique, aromatique ou hétérocyclique, carboxylique, sulfonique ou sulfurique mono- ou polybasique, tels que l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide pivalique, l'acide diéthylacétique, l'acide malonique, l'acide succinique, l'acide pimélique, l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide lactique, l'acide tartrique, l'acide malique,
25 l'acide citrique, l'acide gluconique, l'acide ascorbique, l'acide nicotinique, l'acide isonicotinique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide éthanedisulfonique, l'acide 2-hydroxyéthanesulfonique, l'acide benzène-sulfonique, l'acide paratoluènesulfonique, les acides naphtalènemono- et -disulfonique et l'acide laurylsulfurique.

Les sels avec des acides non acceptables sur le plan physiologique sont, par exemple, les picrates qui peuvent être utilisés dans le cadre de la présente invention pour l'isolement et/ou la purification des composés de formule I.

Les composés de formule I contenant au moins une fonction acide peuvent être convertis en leurs sels correspondants par réaction avec une base organique physiologiquement acceptable tel que, par exemple, l'éthanolamine.

Ils peuvent en outre être convertis en sels métalliques correspondants, en particulier en sels de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux ou bien en sels d'ammonium par réaction avec des bases du type de l'hydroxyde de potassium ou de sodium ou d'un carbonate.

Un premier sous-groupe préféré de composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R^1 représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement substitué ; un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ;

R^2 représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement halogéné ; ou un groupe hydrocarboné aliphatique saturé substitué par un groupe aromatique éventuellement substitué ;

les R^3 sont tels que définis ci-dessus de façon générale ou mieux encore les R^3 représentent indépendamment les uns des autres un groupe hydrocarboné aliphatique saturé, éventuellement halogéné et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes de O ou S ; un atome d'halogène ; un groupe (C_1-C_{10}) alcoxy éventuellement halogéné ; un groupe (C_6-C_{10}) aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; un groupe hétéroaryle de 5 à 7 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; di (C_1-C_{10}) alkyl-amino ; (C_6-C_{10}) aryl- (C_1-C_{10}) alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° .

Parmi ces composés, on préfère plus particulièrement ceux pour lesquels les R^3 représentent indépendamment (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné ; (C_1-C_{10}) alcoxy éventuellement halogéné ; un atome d'halogène ; phényle

éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; hétéroaryle éventuellement substitué tel que pyridine, furane, thiophène, oxazole, thiazole, imidazole, isoxazole, isothiazole ou pyrimidine ; ou di(C_1 - C_{10})alkylamino.

De préférence, parmi ces composés, R^1 représente (C_1 - C_{10})alkyle éventuellement substitué ; ou un groupe (C_6 - C_{10})aryle éventuellement substitué.

Parmi ces composés, on distingue notamment les composés pour lesquels R^2 représente alkyle en C_1 - C_{10} . On distingue encore les composés pour lesquels R^2 représente benzyle.

Un second sous-groupe préféré des composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R^1 représente un groupe hétérocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ;

R^2 représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement halogéné ; ou un groupe hydrocarboné aliphatique saturé substitué par un groupe aromatique éventuellement substitué ;

les R^3 sont tels que définis ci-dessus de façon générale ou mieux encore les R^3 représentent indépendamment les uns des autres un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement halogéné et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes de O ou S ; un atome d'halogène ; un groupe (C_1 - C_{10})alcoxy éventuellement halogéné ; un groupe (C_6 - C_{10})aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; un groupe hétéroaryle de 5 à 7 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; di(C_1 - C_{10})alkylamino ; (C_6 - C_{10})aryl-(C_1 - C_{10})alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° .

Parmi ces composés, on préfère plus particulièrement ceux pour lesquels les R^3 représentent indépendamment (C_1 - C_{10})alkyle éventuellement halogéné ; (C_1 - C_{10})alcoxy, éventuellement halogéné ; un atome d'halogène ; phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; hétéroaryle éventuellement substitué tel que pyridine, furane, thiophène, oxazole, thiazole, imidazole, isoxazole, isothiazole ou pyrimidine ; ou di(C_1 - C_{10})alkylamino.

De préférence, parmi ces composés, R^1 représente (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement substitué ; ou un groupe (C_6-C_{10}) aryle éventuellement substitué.

Parmi ces composés, on distingue notamment les composés pour lesquels R^2 représente alkyle en C_1-C_{10} . On distingue encore les composés pour lesquels R^2 représente benzyle.

Un troisième sous-groupe préféré de composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R^1 représente un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ; ou un groupe hétérocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ;

R^2 représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement halogéné ; ou un groupe hydrocarboné aliphatique saturé substitué par un groupe aromatique éventuellement substitué ;

les R^3 sont tels que définis ci-dessus de façon générale ou mieux encore les R^3 représentent indépendamment les uns des autres un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement halogéné et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes de O ou S ; un atome d'halogène ; un groupe (C_1-C_{10}) alcoxy éventuellement halogéné ; un groupe (C_6-C_{10}) aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; un groupe hétéroaryle de 5 à 7 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; $di(C_1-C_{10})$ alkylamino ; (C_6-C_{10}) aryl- (C_1-C_{10}) alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° .

Parmi ces composés, on préfère plus particulièrement ceux pour lesquels les R^3 représentent indépendamment (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné ; (C_1-C_{10}) alcoxy éventuellement halogéné ; un atome d'halogène ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; hétéroaryle éventuellement substitué tel que pyridine, furane, thiophène, oxazole, thiazole, imidazole, isoxazole, isothiazole ou pyrimidine ; ou $di(C_1-C_{10})$ alkylamino.

De préférence, parmi ces composés, R^1 représente (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement substitué ; ou un groupe (C_6-C_{10}) aryle éventuellement substitué.

Parmi ces composés, on distingue notamment les composés pour lesquels R^2 représente alkyle en C_1 - C_{10} . On distingue encore les composés pour lesquels R^2 représente benzyle.

Un quatrième sous-groupe préféré de composés de l'invention est
5 constitué des composés de formule I dans laquelle :

R^1 représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement substitué ; un groupe hétérocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ;

R^2 représente un groupe hydrocarboné aliphatique éventuellement
10 halogéné ; ou un groupe hydrocarboné aliphatique saturé substitué par un groupe aromatique éventuellement substitué ;

les R^3 sont tels que définis ci-dessus de façon générale ou mieux encore les R^3 représentent indépendamment les uns des autres un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement halogéné ; et/ou éventuellement interrompu
15 par un ou plusieurs atomes de O ou S ; un atome d'halogène ; un groupe (C_1 - C_{10})alcoxy éventuellement halogéné ; un groupe (C_6 - C_{10})aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; un groupe hétéroaryle de 5 à 7 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; di(C_1 -
20 C_{10})alkylamino ; (C_6 - C_{10})aryl-(C_1 - C_{10})alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° .

Parmi ces composés, on préfère plus particulièrement ceux pour lesquels les R^3 représentent indépendamment (C_1 - C_{10})alkyle éventuellement halogéné ; (C_1 - C_{10})alcoxy éventuellement halogéné ; un atome d'halogène ; phényle
25 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; hétéroaryle éventuellement substitué tel que pyridine, furane, thiophène, oxazole, thiazole, imidazole, isoxazole, isothiazole ou pyrimidine ; ou di(C_1 - C_{10})alkylamino.

De préférence, parmi ces composés, R^1 représente (C_1 - C_{10})alkyle éventuellement substitué ; ou un groupe (C_6 - C_{10})aryle éventuellement substitué.

Parmi ces composés, on distingue notamment les composés pour lesquels R^2 représente alkyle en C_1 - C_{10} . On distingue encore les composés pour lesquels R^2 représente benzyle.

Un cinquième sous-groupe préféré des composés de l'invention est
5 constitué des composés de formule I dans laquelle :

R^1 représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement substitué ; un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ;

R^2 représente un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique
10 éventuellement substitué ; ou un groupe hydrocarboné aliphatique saturé substitué par un groupe aromatique éventuellement substitué ;

les R^3 sont tels que définis ci-dessus de façon générale ou mieux encore les R^3 représentent indépendamment les uns des autres un groupe hydrocarboné aliphatique saturé, éventuellement halogéné ; et/ou éventuellement interrompu
15 par un ou plusieurs atomes de O ou S ; un atome d'halogène ; un groupe $(C_1$ - $C_{10})$ alcoxy éventuellement halogéné ; un groupe $(C_6$ - $C_{10})$ aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; un groupe hétéroaryle de 5 à 7 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; di $(C_1$ - $C_{10})$ alkyl-
20 amino ; $(C_6$ - $C_{10})$ aryl- $(C_1$ - $C_{10})$ alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° .

Parmi ces composés, on préfère plus particulièrement ceux pour lesquels, les R^3 représentent indépendamment $(C_1$ - $C_{10})$ alkyle éventuellement halogéné ; $(C_1$ - $C_{10})$ alcoxy éventuellement halogéné ; un atome d'halogène ; phényle
25 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; hétéroaryle éventuellement substitué tel que pyridine, furane, thiophène, oxazole, thiazole, imidazole, isoxazole, isothiazole ou pyrimidine ; ou di $(C_1$ - $C_{10})$ alkylamino.

De préférence, parmi ces composés, R^1 représente $(C_1$ - $C_{10})$ alkyle éventuellement substitué ; ou un groupe $(C_6$ - $C_{10})$ aryle éventuellement substitué.

Parmi ces composés, on distingue notamment les composés pour lesquels R^2 représente alkyle en C_1 - C_{10} . On distingue encore les composés pour lesquels R^2 représente benzyle.

Un sixième sous-groupe préféré des composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R^1 représente un groupe hétérocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ;

R^2 représente un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ; ou un groupe hydrocarboné aliphatique saturé substitué par un groupe aromatique éventuellement substitué ;

les R^3 sont tels que définis ci-dessus de façon générale ou mieux encore les R^3 représentent indépendamment les uns des autres un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement halogéné et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes de O ou S ; un atome d'halogène ; un groupe (C_1 - C_{10})alkoxy éventuellement halogéné ; un groupe (C_6 - C_{10})aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; un groupe hétéroaryle de 5 à 7 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; di(C_1 - C_{10})alkyl-amino ; (C_6 - C_{10})aryl-(C_1 - C_{10})alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° .

Parmi ces composés, on préfère plus particulièrement ceux pour lesquels les R^3 représentent indépendamment (C_1 - C_{10})alkyle éventuellement halogéné ; (C_1 - C_{10})alkoxy éventuellement halogéné ; un atome d'halogène ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; hétéroaryle éventuellement substitué tel que pyridine, furane, thiophène, oxazole, thiazole, imidazole, isoxazole, isothiazole ou pyrimidine ; ou di(C_1 - C_{10})alkylamino.

De préférence, parmi ces composés, R^1 représente (C_1 - C_{10})alkyle éventuellement substitué ; ou un groupe (C_6 - C_{10})aryle éventuellement substitué.

Parmi ces composés, on distingue notamment les composés pour lesquels R^2 représente alkyle en C_1 - C_{10} . On distingue encore les composés pour lesquels R^2 représente benzyle.

Un septième sous-groupe préféré des composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

5 R^1 représente un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ; ou un groupe hétérocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ;

R^2 représente un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ; ou un groupe hydrocarboné aliphatique saturé substitué par un groupe aromatique éventuellement substitué ;

10 les R^3 sont tels que définis ci-dessus de façon générale ou mieux encore les R^3 représentent indépendamment les uns des autres un groupe hydrocarboné aliphatique saturé, éventuellement halogéné ; et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes de O ou S ; un atome d'halogène ; un groupe (C_1-C_{10}) alcoxy éventuellement halogéné ; un groupe (C_6-C_{10}) aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; un groupe hétéroaryle de 5 à 7
15 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; di (C_1-C_{10}) alkylamino ; (C_6-C_{10}) aryl- (C_1-C_{10}) alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° .

20 Parmi ces composés, on préfère plus particulièrement ceux pour lesquels les R^3 représentent indépendamment (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné ; (C_1-C_{10}) alcoxy éventuellement halogéné ; un atome d'halogène ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; hétéroaryle éventuellement substitué tel que pyridine, furane, thiophène, oxazole, thiazole, imidazole, isoxazole, isothiazole ou pyrimidine ; ou di (C_1-C_{10}) alkylamino.

25 De préférence, parmi ces composés, R^1 représente (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement substitué ; ou un groupe (C_6-C_{10}) aryle éventuellement substitué.

Parmi ces composés, on distingue notamment les composés pour lesquels R^2 représente alkyle en C_1-C_{10} . On distingue encore les composés pour lesquels R^2 représente benzyle.

30 Un huitième sous-groupe préféré de composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R¹ représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement substitué ; un groupe hétérocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ;

R² représente un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique
5 éventuellement substitué ; ou un groupe hydrocarboné aliphatique saturé substitué par un groupe aromatique éventuellement substitué ;

les R³ sont tels que définis ci-dessus de façon générale ou mieux encore les R³ représentent indépendamment les uns des autres un groupe hydrocarboné aliphatique saturé, éventuellement halogéné ; et/ou éventuellement interrompu
10 par un ou plusieurs atomes de O ou S ; un atome d'halogène ; un groupe (C₁-C₁₀)alcoxy éventuellement halogéné ; un groupe (C₆-C₁₀)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; un groupe hétéroaryle de 5 à 7 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; di(C₁-C₁₀)alkyl-
15 amino ; (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₁₀)alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G°.

Parmi ces composés, on préfère plus particulièrement ceux pour lesquels les R³ représentent indépendamment (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement halogéné ; (C₁-C₁₀)alcoxy éventuellement halogéné ; un atome d'halogène ; phényle
20 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; hétéroaryle éventuellement substitué tel que pyridine, furane, thiophène, oxazole, thiazole, imidazole, isoxazole, isothiazole ou pyrimidine ; ou di(C₁-C₁₀)alkylamino.

De préférence, parmi ces composés, R¹ représente (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement substitué ; ou un groupe (C₆-C₁₀)aryle éventuellement substitué.

25 Parmi ces composés, on distingue notamment les composés pour lesquels R² représente alkyle en C₁-C₁₀. On distingue encore les composés pour lesquels R² représente benzyle.

Un neuvième sous-groupe de composés préférés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

30 R¹ est tel que défini ci-dessus de façon générale ;

R^2 représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement halogéné ; ou un groupe hydrocarboné aliphatique saturé substitué par un groupe aromatique éventuellement substitué ;

les R^3 sont tels que définis ci-dessus de façon générale ou mieux encore les

- 5 R^3 représentent indépendamment les uns des autres un groupe hydrocarboné aliphatique saturé, éventuellement halogéné et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes de O ou S ; un atome d'halogène ; un groupe (C_1-C_{10}) alcoxy éventuellement halogéné ; un groupe (C_6-C_{10}) aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; un groupe hétéroaryle de 5 à 7
10 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; di (C_1-C_{10}) alkyl-amino ; (C_6-C_{10}) aryl- (C_1-C_{10}) alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° .

- Parmi ces composés, on préfère plus particulièrement ceux pour lesquels
15 les R^3 représentent indépendamment (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné ; (C_1-C_{10}) alcoxy éventuellement halogéné ; un atome d'halogène ; phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; hétéroaryle, éventuellement substitué tel que pyridine, furane, thiophène, oxazole, thiazole, imidazole, isoxazole, isothiazole ou pyrimidine ; ou di (C_1-C_{10}) alkylamino.

- 20 De préférence, parmi ces composés, R^1 représente (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement substitué ; ou un groupe (C_6-C_{10}) aryle éventuellement substitué.

Parmi ces composés, on distingue notamment les composés pour lesquels R^2 représente alkyle en C_1-C_{10} . On distingue encore les composés pour lesquels R^2 représente benzyle.

- 25 Un dixième sous-groupe de composés préférés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R^1 est tel que défini ci-dessus de façon générale ;

- R^2 représente un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ; ou un groupe hydrocarboné aliphatique saturé
30 substitué par un groupe aromatique éventuellement substitué ;

les R^3 sont tels que définis ci-dessus de façon générale ou mieux encore les R^3 représentent indépendamment les uns des autres un groupe hydrocarboné aliphatique saturé, éventuellement halogéné, et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes de O ou S ; un atome d'halogène ; un groupe (C₁-C₁₀)alcoxy éventuellement halogéné ; un groupe (C₆-C₁₀)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; un groupe hétéroaryle de 5 à 7 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; di(C₁-C₁₀)alkylamino ; (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₁₀)alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° .

Parmi ces composés, on préfère plus particulièrement ceux pour lesquels les R^3 représentent indépendamment (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement halogéné ; (C₁-C₁₀)alcoxy éventuellement halogéné ; un atome d'halogène ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ; hétéroaryle éventuellement substitué tel que pyridine, furane, thiophène, oxazole, thiazole, imidazole, isoxazole, isothiazole ou pyrimidine ; ou di(C₁-C₁₀)alkylamino.

De préférence, parmi ces composés, R^1 représente (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement substitué ; ou un groupe (C₆-C₁₀)aryle éventuellement substitué.

Parmi ces composés, on distingue notamment les composés pour lesquels R^2 représente alkyle en C₁-C₁₀. On distingue encore les composés pour lesquels R^2 représente benzyle.

Un onzième sous-groupe de composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R représente H ou (C₁-C₁₀)alkyle ;

R^1 représente (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement halogéné ; ou (C₆-C₁₀)aryle éventuellement substitué ;

R^2 représente (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement halogéné ; ou benzyle ;

R^3 représente (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement halogéné ; (C₁-C₁₀)alcoxy éventuellement halogéné ; ou un atome d'halogène ;

Z représente O ou CHR⁴ dans lequel R⁴ est H ou (C₁-C₁₀)alkyle ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces composés, on distingue notamment les composés pour lesquels R^2 représente alkyle en C_1 - C_{10} éventuellement halogéné. On distingue en outre ceux pour lesquels R^2 représente benzyle.

5 Un douzième sous-groupe de composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R^1 représente (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné ;

R^3 représente (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné ; (C_1-C_{10}) alcoxy éventuellement halogéné ;

10 Un treizième sous-groupe de composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R^1 représente (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné ;

R^3 représente (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné ; ou un atome d'halogène.

15 Un quatorzième sous-groupe de composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R^1 représente (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné ;

R^3 représente (C_1-C_{10}) alcoxy éventuellement halogéné ; ou un atome d'halogène.

20 Un quinzième sous-groupe de composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R^1 représente (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné ;

R^3 représente (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné.

Un seizième sous-groupe de composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

25 R^1 représente (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné ;

R^3 représente (C_1-C_{10}) alcoxy éventuellement halogéné.

Un dix-septième sous-groupe de composés préférés est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R^1 représente (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement halogéné ;

30 R^3 représente un atome d'halogène.

Un dix-huitième sous groupe de composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R¹ représente (C₆-C₁₀)aryle éventuellement substitué ;

R³ représente (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement halogéné ; ou (C₁-C₁₀)alcoxy
5 éventuellement halogéné.

Un dix-neuvième sous-groupe de composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R¹ représente (C₆-C₁₀)aryle éventuellement substitué ;

R³ représente (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement halogéné ; ou un atome
10 d'halogène.

Un vingtième sous-groupe de composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R¹ représente (C₆-C₁₀)aryle éventuellement substitué ;

R³ représente (C₁-C₁₀)alcoxy éventuellement halogéné ; ou un atome
15 d'halogène.

Un vingt-et-unième sous-groupe de composés préférés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R¹ représente (C₆-C₁₀)aryle éventuellement substitué ;

R³ représente (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement halogéné ;

20 Un vingt-deuxième sous-groupe de composés de l'invention est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R¹ représente (C₆-C₁₀)aryle éventuellement substitué ;

R³ représente (C₁-C₁₀)alcoxy éventuellement halogéné.

25 Un vingt-troisième sous-groupe de composés préféré est constitué des composés de formule I dans laquelle :

R¹ représente (C₆-C₁₀)aryle éventuellement substitué ;

R³ représente un atome d'halogène.

Des familles préférées des composés de l'invention sont les sous-groupes dérivés des sous-groupes précédents mais dans lesquels l'une ou plusieurs des

30 conditions suivantes sont respectées :

- i) R³ ne représente pas un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement halogéné et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes de O ou S ;
- ii) R³ ne représente pas un groupe alkyle ;
- 5 iii) R³ ne représente pas un groupe alcoxy ;
- iv) R³ ne représente pas un groupe thioalcoxy ;
- v) R³ ne représente pas un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement halogéné et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes de O ou S ;
- 10 vi) R³ ne représente pas un groupe nitro ;
- vii) R³ ne représente pas un groupe cyano ;
- viii) R³ ne représente pas un groupe (C₆-C₁₀)aryloxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ;
- ix) R³ ne représente pas un groupe (C₆-C₁₀)arylthio éventuellement substitué par
- 15 un ou plusieurs radicaux G° ;
- x) R³ ne représente pas (C₁-C₁₀)alkylsulfonyl ;
- xi) R³ ne représente pas (C₆-C₁₀)arylsulfonyl dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ;
- xii) R³ ne représente pas hétéroaryle de 5 à 7 sommets comprenant un ou
- 20 plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ;
- xiii) R³ ne représente pas (C₆-C₁₀)aryloxycarbonyl ;
- xiv) R³ ne représente pas (C₆-C₁₀)arylcarbonylamino ;
- xv) R³ ne représente pas (C₁-C₁₀)alcoxycarbonyl ;
- 25 xvi) R³ ne représente pas (C₁-C₁₀)alkylcarbonylamino ;
- xvii) R³ ne représente pas di(C₁-C₁₀)alkylamino ;
- xviii) R³ ne représente pas (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₁₀)alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° ;
- ixx) R³ ne représente pas (C₆-C₁₀)aryle éventuellement substitué par un ou
- 30 plusieurs radicaux G° ;
- xx) R³ ne représente pas (C₁-C₁₀)alkylcarbonyl ; ou

xxi) R^3 ne représente pas (C_3-C_8) cycloalkyl- (C_1-C_{10}) alkyle dans lequel cycloalkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G° .

L'invention a trait plus précisément à tous les sous-groupes énumérés ci-dessus.

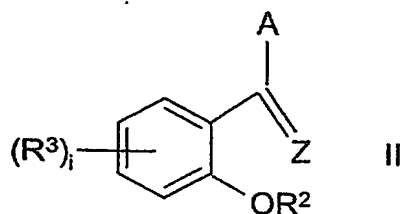
5 Ces sous-groupes peuvent être divisés en trois sous-groupes :

- le premier défini par $Z = O$;
- le second défini par $Z = CH_2$; et
- le troisième défini par CHR^4 dans lequel R^4 représente alkyle éventuellement halogéné ; de préférence (C_1-C_6) alkyle.

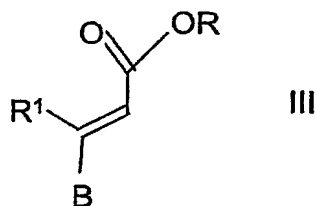
10 De façon plus particulièrement préférée, on mentionnera les composés suivants :

- Acide (E,E)-6-(2,5-diméthoxyphényl)-6-oxo-3-méthyl-hexa-2,4-diénoïque ;
- (E,E)-6-(2-méthoxy-5-éthylphényl)-6-oxo-3-méthyl-hexa-2,4-diénoate d'éthyle ;
- Acide (E,E)-6-(2-méthoxy-5-éthylphényl)-6-oxo-3-méthyl-hexa-2,4-diénoïque ;
- 15 - (E,E)-6-(2-méthoxy-5-chlorophényl)-6-oxo-3-méthyl-hexa-2,4-diénoate d'éthyle ;
- Acide (E,E)-6-(2-méthoxy-5-chlorophényl)-6-oxo-3-méthyl-hexa-2,4-diénoïque ;
- Acide (E,E)-6-(2,5-diméthoxyphényl)-6-oxo-3-phényl-hexa-2,4-diénoïque ;
- (E,E)-6-(2,5-diméthoxyphényl)-6-oxo-3-méthyl-hexa-2,4-diénoate d'éthyle ;
- (E,E)-6-(2-benzyloxy-5-méthoxyphényl)-6-oxo-3-méthyl-hexa-2,4-diénoate
- 20 d'éthyle ;
- (E,E)-6-(2,5-diméthoxyphényl)-6-oxo-3-propyl-hexa-2,4-dionate d'éthyle ;
- Acide (E,E)-6-(2,5-diméthoxyphényl)-6-oxo-3-propyl-hexa-2,4-diénoïque ;
- Acide (E,E)-6-(2-hydroxy-5-méthoxyphényl)-6-oxo-3-méthyl-hexa-2,4-diénoïque ;
- 6-(2-isobutoxy-5-méthoxyphényl)-6-oxo-3-méthyl-hexa-2,4-diénoate d'éthyle ; et
- 25 - Acide 6-(2-isobutoxy-5-méthoxyphényl)-6-oxo-3-méthyl-hexa-2,4-diénoïque.

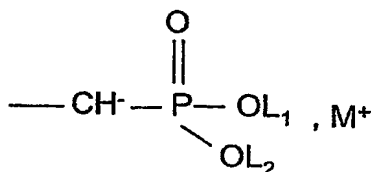
Les composés de l'invention peuvent être préparés par mise en œuvre d'un procédé comprenant la réaction d'un composé de formule II :



dans laquelle i, R³, R² et Z sont tels que définis ci-dessus pour la formule I avec un composé de formule III :



dans laquelle R¹ et R sont tels que définis ci-dessus pour la formule I sinon que R ne représente pas un atome d'hydrogène, et l'un de A ou de B représente -CHO, l'autre représentant :



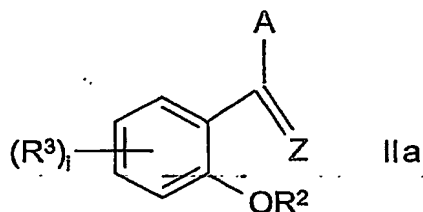
dans laquelle L₁ et L₂ sont (C₁-C₆)alkyle et M⁺ représente un cation monovalent.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, les sels utilisés comme réactifs II ou III et portant la fonction -CH⁻-P(O)(OL₁)(OL₂),M⁺ sont préparés in situ à partir des composés correspondants portant la fonction :



On distingue le cas où le sel est un composé de formule II du cas où le sel est un composé de formule III.

Lorsque le sel est un composé de formule II, celui-ci peut être préparé par action d'une base sur le composé correspondant de formule IIa



dans laquelle

i, R^3 , R^2 et Z sont tels que définis ci-dessus pour la formule II et A représente :

$-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O}) (\text{OL}_1) (\text{OL}_2)$ où L_1 et L_2 sont $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle.

- 5 La base utilisée peut-être une base minérale ou organique. De préférence, on utilise une base forte minérale telle que KOH, NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 ou NaHCO_3 .

La base est généralement utilisée en excès par rapport à la quantité de composé IIa. En général, un rapport molaire de 1 à 5, de préférence de 1 à 4, par
10 exemple de 1,2 à 3 de la base au composé de formule IIa est mis en jeu.

La réaction est préférablement conduite dans un solvant polaire aprotique tel qu'un éther du type linéaire ou cyclique. Des exemples de solvants sont l'éther diéthylique, l'éther de ditertiobutyle, le dioxanne, le tétrahydrofuranne, l'éther de diisopropyle, le diméthoxyéthane ou l'éther diméthylque de diéthylèneglycol.

- 15 La réaction est généralement conduite à une température comprise entre 20 et 110°C , la température dépendant de l'acidité du proton porté par le carbone en α du $\text{-P}(\text{O}) (\text{OL}_1) (\text{OL}_2)$.

On obtient ainsi le composé attendu de formule II dans laquelle A représente $-\text{CH}^-\text{P}(\text{O}) (\text{OL}_1) (\text{OL}_2), \text{M}^+$.

- 20 Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, ce composé n'est pas isolé et la réaction est poursuivie par addition au milieu réactionnel d'un composé de formule III dans laquelle B représente $-\text{CHO}$.

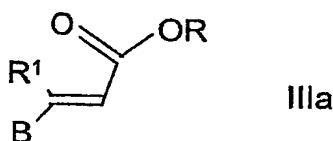
La quantité ajoutée du composé de formule III est théoriquement la quantité stoechiométrique. Toutefois, il est souhaitable d'opérer en présence d'un
25 léger excès du composé de formule III. Ainsi, le rapport molaire du composé de formule III au composé de formule II varie généralement entre 1 et 5, par exemple entre 1 et 3, de préférence entre 1,2 et 1,5.

La réaction du composé II sur le composé III est donc conduite dans un solvant qui est un éther tel que défini ci-dessus.

La température réactionnelle varie généralement entre 10 et 30°C, par exemple entre 15 et 30°C.

- 5 En début d'addition néanmoins, il est souhaitable que la température du milieu réactionnel soit abaissée dans la plage allant de -10°C à 20°C.

Lorsque le sel est un composé de formule III, celui-ci peut être préparé par action d'une base sur le composé correspondant de formule IIIa :



- 10 dans laquelle R et R¹ sont tels que définis ci-dessus pour la formule III et B représente -CH₂-P(O)(OL₁)(OL₂) où L₁ et L₂ sont (C₁-C₆)alkyle.

Les conditions réactionnelles sont sensiblement identiques à celles préconisées ci-dessus pour la formation du composé II à partir du composé de formule IIa.

- 15 On notera que dans le cas du composé de formule IIIa une quantité stoechiométrique de la base suffit pour la formation du composé III.

De même, étant donné la plus grande réactivité du composé de formule IIIa, l'anion III peut-être obtenu à la température ambiante à savoir une température comprise entre 15 et 30°C.

- 20 Les composés de formule I dans lesquels R représente H peuvent être simplement obtenus à partir des composés correspondants de formule I dans lesquels R représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé par saponification au moyen d'une base telle qu'une des bases minérales citées ci-dessus, et ceci peut-être réalisé de façon conventionnelle.

- 25 Les bicarbonates de sodium et de potassium ainsi que la soude et la potasse sont préférés.

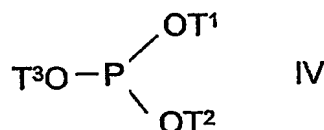
La réaction de saponification peut-être conduite à une température comprise entre 50 et 120°C, par exemple entre 60 et 100°C, dans un alcool aqueux tel qu'un mélange d'un alcool inférieur et d'eau.

Comme exemple d'alcool inférieur, on peut citer l'éthanol, le méthanol, ou le propanol.

Généralement, on utilise un large excès de base par rapport à la quantité de l'ester de formule I mise en jeu.

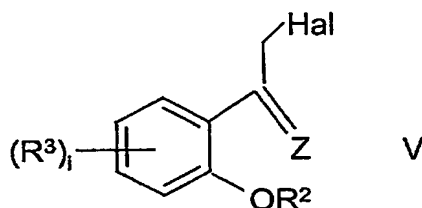
A titre d'exemple, le rapport molaire de la base à l'ester de formule I varie entre 1 et 5, de préférence entre 1 et 3.

Les composés de formule IIa peuvent être préparés par réaction d'un phosphite de formule IV :



dans laquelle T¹, T² et T³ sont indépendamment un hydrocarbure aliphatique saturé, tel qu'un alkyle en (C₁-C₆),

sur un composé de formule V :

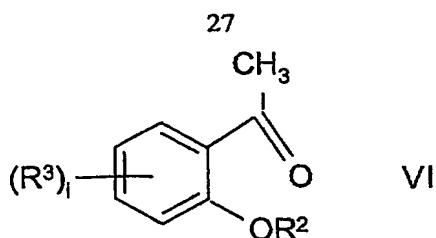


dans laquelle R³, i, Z et R² sont tels que définis ci-dessus pour la formule I et Hal représente un atome d'halogène et plus préférablement le brome.

De façon avantageuse, les composés IV et V sont utilisés en quantité stoechiométriques. La réaction est préférablement conduite à une température de 70 à 200°C, par exemple de 90 à 160°C, mieux encore de 110°C à 150°C.

Cette réaction peut-être réalisée en l'absence de solvant.

Lorsque Hal est un atome de brome, le composé de formule V peut-être préparé par action de brome sur un composé de formule VI :



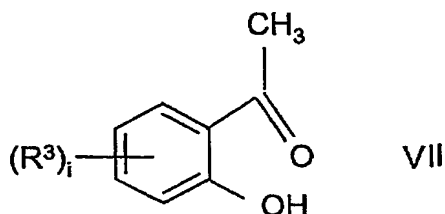
dans laquelle R^3 , i et R^2 sont tels que définis ci-dessus pour la formule I.

La quantité molaire de brome utilisée varie avantageusement entre 1 et 1,2 équivalent par rapport à la quantité de composé VI présente. Une quantité
5 stoechiométrique suffit généralement.

Le solvant réactionnel est avantageusement un solvant aprotique polaire tel qu'un hydrocarbure aliphatique halogéné ou un hydrocarbure aromatique halogéné. Un exemple préféré de solvant est le chloroforme. Cependant, on peut également sélectionner d'autres solvants tels qu'un chlorobenzène, un
10 tétrachlorure de carbone ou le dichlorométhane.

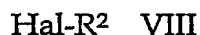
La température réactionnelle est généralement comprise entre 20 et 120°C, par exemple entre 40 et 110°C.

Le composé de formule VI peut quant à lui être préparé facilement à partir d'un composé de formule VII par action d'un agent alkylant :



15 dans laquelle i et R^3 sont tels que définis ci-dessus.

Comme agent alkylant on peut mentionner un halogénure de formule VIII



dans laquelle Hal est un atome d'halogène et R^2 est tel que défini ci-dessus pour
20 la formule I.

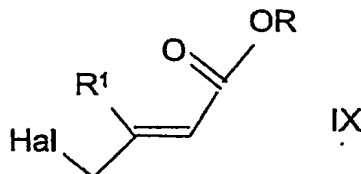
Cette réaction d'alkylation est préférablement conduite en présence d'un hydrure, tel que l'hydrure de sodium.

Le solvant est habituellement un solvant fortement polaire aprotique tel qu'un amide du type de l'acétamide ou du diméthylformamide.

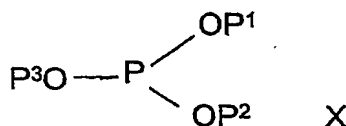
Le rapport molaire de l'hydrure au composé de formule VII varie entre 1 et 1,5, mieux encore entre 1 et 1,2.

Cette réaction d'alkylation est généralement mise en œuvre à une température comprise entre 15 et 130°C, de préférence entre 20 et 80°C.

- 5 Les composés de formule IIIa peuvent être facilement préparés à partir de composés de formule IX correspondants :



dans laquelle R¹ et R sont tels que définis ci-dessus pour la formule IIIa et Hal représente un atome d'halogène, par action d'un phosphite de formule X :



10

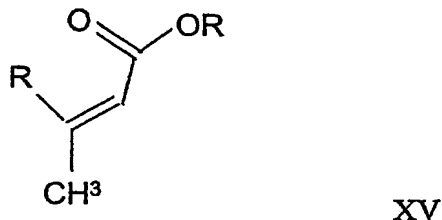
dans laquelle P¹, P² et P³ sont alkyle en C₁-C₆.

De manière préférée, le rapport molaire du composé de formule IX au composé de formule X varie entre 1 et 1,2, de préférence entre 1 et 1,1.

- 15 La réaction est avantageusement conduite dans un solvant de type éther linéaire ou cyclique tel que défini ci-dessus. De préférence, on sélectionnera un éther cyclique tel que le tétrahydrofuranne ou le dioxanne.

La température réactionnelle est par exemple maintenue entre 80 et 140°C, par exemple entre 90 et 120°C.

- 20 Lorsque Hal est Br, le composé de formule IX peut-être obtenu par réaction de N-bromosuccinimide sur le composé correspondant de formule XV :



dans laquelle R¹ et R sont tels que définis ci-dessus pour la formule I.

La réaction est une réaction radicalaire et il est donc souhaitable de rajouter au milieu réactionnel un initiateur de réaction radicalaire tel qu'un composé azoïque de type de l'azobisisobutyronitrile ou du 2,2'-azobis (2-méthylpropionitrile) ou un peroxyde tel que le peroxyde de tert-butyle.

5 La réaction est de préférence mise en œuvre dans du tétrachlorure de carbone.

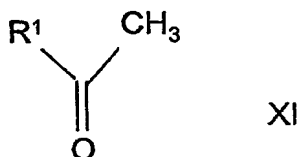
La quantité d'initiateur est une quantité catalytique.

Le rapport molaire du N-bromosuccinimide au composé de formule XV varie préférentiellement entre 1 et 5, par exemple entre 1 et 3.

10 La température réactionnelle varie avantageusement entre 40 et 130°C, par exemple entre 60 et 80°C.

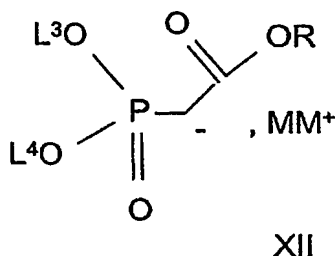
La quantité d'initiateur utilisée est une quantité catalytique.

En variante, le composé de formule IX peut-être obtenu par réaction d'un composé de formule XI :



15

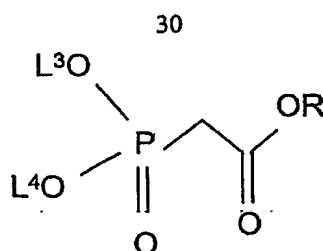
dans laquelle R¹ est tel que défini ci-dessus avec un composé de formule XII :



dans laquelle R est tel que défini ci-dessus pour la formule IX, L³ et L⁴ représentent indépendamment (C₁-C₆)alkyle, et MM⁺ représente un cation monovalent.

20

Le composé de formule XII est obtenu par action d'un hydruure, tel que l'hydruure de sodium sur le composé correspondant de formule XIII :



XIII

dans laquelle R, L³ et L⁴ sont tels que définis ci-dessus.

La quantité d'hydruure de sodium utilisée varie généralement entre 1 et 5 équivalents, par exemple entre 1 et 3 équivalents.

5 La réaction de formation de l'anion est généralement mise en œuvre dans un solvant tel qu'un éther linéaire ou cyclique.

A titre d'exemple, le dioxanne et le tétrahydrofuranne sont préférés.

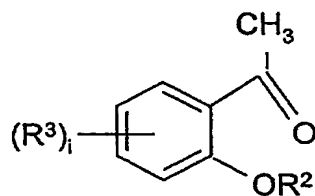
La température réactionnelle varie préféralement entre 30 et 100°C, par exemple entre 40 et 60°C.

10 Lorsque l'anion XII est formée par action d'hydruure de sodium, MM⁺ est le cation Na⁺.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, et, sans isolement de l'anion XII intermédiaire, on ajoute au milieu réactionnel la cétone XI, dans un rapport molaire de la cétone XI au composé XII préféralement compris entre 1 et 15 1,5, ou plus généralement entre 1 et 3.

L'addition est préféralement conduite à basse température, par exemple entre -10°C et + 20°C. Puis la température est ajustée entre 15 et 40°C.

Le composé de formule II dans lequel A représente -CHO peut-être préparé par action d'un agent oxydant, tel que l'oxyde de sélénium sur le 20 composé correspondant de formule XIV :



XIV

dans laquelle i, R³ et R² sont tels que définis ci-dessus pour la formule I.

De façon avantageuse, la réaction est conduite dans un mélange d'éther et d'eau, l'éther étant l'un des éthers cycliques ou linéaires définis ci-dessus. Un mélange préféré est un mélange de dioxanne et d'eau.

De manière préférée, la quantité d'oxyde de sélénium varie entre 1, et 3
5 équivalents, de préférence entre 1 et 1,5 équivalents.

La température réactionnelle est par exemple comprise entre 30 et 110°C, mieux encore entre 50 et 90°C.

L'invention concerne en outre des compositions pharmaceutiques comprenant une quantité pharmaceutiquement efficace d'un composé de formule
10 (I) tel que défini ci-dessus en association avec un ou plusieurs véhicules pharmaceutiquement acceptables.

Ces compositions peuvent être administrées par voie orale sous forme de comprimés, de gélules ou de granules à libération immédiate ou à libération contrôlée, par voie intraveineuse sous forme de solution injectable, par voie
15 transdermique sous forme de dispositif transdermique adhésif, par voie locale sous forme de solution, crème ou gel.

Une composition solide pour une administration orale est préparée par addition au principe actif d'une charge et, le cas échéant, d'un liant, d'un agent délitant, d'un lubrifiant, d'un colorant ou d'un correcteur de goût, et par mise en
20 forme du mélange en un comprimé, un comprimé enrobé, un granulé, une poudre ou une capsule.

Des exemples de charges englobent le lactose, l'amidon de maïs, le saccharose, le glucose, le sorbitol, la cellulose cristalline et le dioxyde de silicium, et des exemples de liants englobent le poly(alcool vinylique), le poly(éther
25 vinylique), l'éthylcellulose, la méthycellulose, l'acacia, la gomme adragante, la gélatine, le Shellac, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropyl- méthycellulose, le citrate de calcium, la dextrine et la pectine. Des exemples de lubrifiants englobent le stéarate de magnésium, le talc, le polyéthylèneglycol, la silice et les huiles végétales durcies. Le colorant peut être n'importe lequel de ceux autorisés
30 pour une utilisation dans les médicaments. Des exemples de correcteurs de goût englobent le cacao en poudre, la menthe sous forme d'herbe, la poudre

aromatique, la menthe sous forme d'huile, le bornéol et la cannelle en poudre. Bien sûr, le comprimé ou le granulé peut être convenablement enrobé de sucre, de gélatine ou analogue.

Une forme injectable contenant le composé de la présente invention en tant
5 que principe actif est préparée, le cas échéant, par mélange dudit composé avec un régulateur de pH, un agent tampon, un agent de mise en suspension, un agent de solubilisation, un stabilisant, un agent de tonicité et/ou un conservateur, et par transformation du mélange en une forme injectable par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, selon un procédé classique. Le cas échéant, la
10 forme injectable obtenue peut être lyophilisée par un procédé classique.

Des exemples d'agents de mise en suspension englobent la méthycellulose, le polysorbate 80, l'hydroxyéthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante en poudre, la carboxyméthylcellulose sodique et le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé.

15 Des exemples d'agent de solubilisation englobent l'huile de ricin solidifiée par du polyoxyéthylène, le polysorbate 80, le nicotinamide, le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé et l'ester éthylique d'acide gras d'huile de ricin.

En outre, le stabilisant englobe le sulfite de sodium, le métrasulfite de sodium et l'éther, tandis que le conservateur englobe le p-hydroxybenzoate de
20 méthyle, le p-hydroxybenzoate d'éthyle, l'acide sorbique, le phényl, le crésol et le chlorocrésol.

L'invention vise en outre l'utilisation d'un principe actif choisi parmi un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les dyslipidémies, l'athérosclérose ou le
25 diabète.

De manière préférée, les composés de l'invention sont préférablement administrés à des doses variant d'environ 0,1 à 100 mg, en particulier entre 1 et 10 mg par unité de dosage.

Le dosage journalier est préférablement compris entre 0,001 et 10 mg par
30 kg de poids corporel.

La dose effective dépend néanmoins, dans le cas de chaque patient, de différents facteurs tels que l'efficacité du composé spécifique administré, de l'âge du patient, de son poids corporel, de son état général de santé, de son sexe, du régime suivi, de la voie d'administration, du schéma posologique suivi, du taux
5 d'excrétion du principe actif, d'éventuelles associations pharmaceutiques et de la sévérité du trouble particulier à traiter.

De façon avantageuse, les composés de l'invention sont administrés par voie orale.

La mesure de l'activation des PPARs a été réalisée selon une technique
10 décrite par Lehmann et coll (1995 J. Biol. Chem 270 : 12953-12956).

Des cellules CV-1 (cellules de rein de singe) sont cotransfectées avec un vecteur d'expression des protéines chimères PPAR α -Gal4 ou PPAR γ -Gal4 et avec un plasmide "rapporteur" qui permet l'expression du gène de la luciférase placé sous le contrôle d'un promoteur contenant des éléments de réponse à Gal4.

15 Les cellules sontensemencées dans des microplaques 96 puits et cotransfectées à l'aide d'un réactif commercial avec le plasmide rapporteur (pG5-tk-pGL3) et le vecteur d'expression de la protéine chimérique (PPAR α -Gal4 ou PPAR γ -Gal4). Après une incubation de 4 heures, du milieu de culture complet (contenant 10% de sérum de veau fœtal) est ajouté dans les puits. Après 24h, le
20 milieu est enlevé et remplacé par du milieu complet contenant les produits à tester (50 μ M in finé).

Les produits sont laissés au contact des cellules pendant 18 heures. Les cellules sont ensuite lysées et l'activité luciférase est mesurée à l'aide d'un luminomètre. Un facteur d'activation de PPAR peut alors être calculé par
25 l'activation de l'expression du gène rapporteur induit par le produit (par rapport aux cellules témoins n'ayant reçu aucun produit).

A titre d'exemple, le 6-(2,5-diméthoxy-phenyl)-6-oxo-3-propyl-hexa-2,4-diénoate d'éthyle à la concentration de 50 μ M, active d'un facteur 5 la protéine chimère PPAR γ -Gal4 et d'un facteur 7 la protéine chimère PPAR α -Gal 4. En

l'absence du domaine de liaison du ligand de PPAR α ou γ (vecteur exprimant Gal4 seul), l'activité luciférase mesurée en présence de ce produit est nulle.

Les exemples suivants illustrent l'invention à titre non limitatif.

- Dans les données de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton,
- 5 les abréviations suivantes ont été utilisés : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, o pour octuplet et m pour massif complexe. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm ; F représente le point de fusion et Eb le point d'ébullition.

Exemple 1

Etape a) : 1-(2-isobutoxy-5-méthoxy-phényl)-éthanone

5 On chauffe 1 heure à 80°C un mélange de 10 g (0,06 mol) de 2'-hydroxy-5'-méthoxy-acétophénone, 2,6 g (0,066 mol) d'hydrure de sodium à 60 % et de 150 ml de diméthylformamide. On additionne goutte à goutte 7,2 ml (0,066 mol) de 1-bromo-2-méthyl-propane. On chauffe 10 heures à 80°C, puis on verse sur eau glacée et on extrait à l'éther. La solution étherée est lavée par une solution
10 d'hydroxyde de sodium normale. La phase organique séchée (Na₂SO₄) est évaporée sous pression réduite (8,2 g ; 62 %).

Etape b) : 2-bromo-1-(2-isobutoxy-5-méthoxy-phényl)-éthanone

A une solution de 10 g (0,045 mol) de 1-(2-isobutoxy-5-méthoxy-phényl)-
15 éthanone dans 100 ml de tétrachlorure de carbone chauffée à reflux, on additionne, goutte à goutte, 2,1 ml (0,045 mol) de brome. Le chauffage est continué 1 heure au reflux du tétrachlorure de carbone. Après lavage à l'eau et séchage de la phase organique (Na₂SO₄), le solvant est évaporé sous pression réduite (15 g). On purifie par flash chromatographie (heptane-dichlorométhane :
20 70-30) (11,7 g solide jaune recristallisé dans le diisopropyléther ; 73 %).

Etape c) : [2-(2-isobutoxy-5-méthoxy-phényl)-2-oxo-éthyl]-phosphonate d'éthyle

On chauffe à 140°C un mélange de 8 g (0,0266 mol) de 2-bromo-1-(2-isobutoxy-5-méthoxy-phényl)-éthanone et 4,6 ml (0,0266 mol) de
25 triéthylphosphate. Après refroidissement, on purifie par flash chromatographie (heptane-acétate d'éthyle : 40-60) (3,2 g ; 34 %).

Etape d) : 6-(2-isobutoxy-5-méthoxy-phényl)-6-oxo-3-méthyl-hexa-2,4-dièneoate d'éthyle

30 A une suspension de 1,41 g (12,6 mmol) de tert-butylate de potassium dans 30 ml de tétrahydrofurane, chauffée à 50°C, on additionne goutte à goutte

- 3g (8,4 mmol) de [2-(2-isobutoxy-5-méthoxy-phényl)-2-oxo-éthyl]-phosphonate d'éthyle dissous dans 20 ml de tétrahydrofuranne. Le chauffage est prolongé 20 minutes à 50°C, puis on refroidit à 0°C, et on additionne goutte à goutte 1,8 g (12,6 mmol) de 3-méthyl-4-oxo-crotonate d'éthyle en solution dans 20 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange réactionnel est alors agité 72 heures à 25°C. On verse dans l'eau et on extrait à l'éther. Après séchage (Na₂SO₄), le solvant est évaporé et le résidu est purifié par flash chromatographie (dichlorométhane) (2,58 g huile jaune ; 89 %).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) : 0,99 (6H, d, J = 6,78 Hz) ; 1,30 (3H, t, J = 7,16 Hz) ; 2,06 (1H, m) ; 2,32 (3H, m) ; 3,74 (2H, d, J = 6,41 Hz) ; 3,79 (3H, s) ; 4,20 (2H, q, J = 7,16 Hz) ; 6,09 (1H, m) ; 6,88 (1H, m) ; 7,01 (1H, m) ; 7,18 (1H, m) ; 7,28 (2H, m).

Exemple 2

15 *Acide 6-(2-isobutoxy-5-méthoxy-phényl)-6-oxo-3-méthyl-hexa-2,4-diénoïque*

- On mélange 1 g (2,9 mmol) de 6-(2-isobutoxy-5-phényl)-6-oxo-3-méthyl-hexa-2,4-énoate d'éthyle, 30 ml d'éthanol, 0,24 g d'hydroxyde de potassium, 10 ml d'eau et on chauffe 3 heures à reflux. Après évaporation des solvants, on verse dans l'eau, on acidifie par une solution d'acide chlorhydrique normale, et on extrait à l'éther. La phase organique est séchée (Na₂SO₄), le solvant est évaporé et le produit pâteux obtenu est recristallisé (hexane-acétate d'éthyle ; 10:6) (0,3 g solide jaune ; 33 %).
- 20 RMN ¹H (CDCl₃) : 0,99 (6H, d, J = 6,78 Hz) ; 2,06 (1H, m) ; 2,35 (3H, m) ; 3,75 (2H, d, J = 6,78 Hz) ; 3,79 (3H, s) ; 6,13 (1H, m) ; 6,89 (1H, m) ; 7,02 (1H, m) ; 7,19 (1H, m) ; 7,22-7,41 (2H, m).

N. B. : H acide non observé.

Exemple 3

Etape a) : (2,5-diméthoxy-phényl)-2-oxo-acétaldéhyde

- 30 On chauffe à 60°C un mélange de 3,66 g (33 mmol) de dioxyde de sélénium, 1 ml d'eau et 25 ml de dioxanne. On additionne 5,4 g (30 mmol) de 2',5'-diméthoxy-

acétophénone et on chauffe 16 heures à reflux. Les solvants sont évaporés (huile orange ; 6 g) et le produit obtenu est purifié par flash chromatographie (dichlorométhane) (3,1 g huile jaune ; 53 %).

5 *Etape b) : (E)-3-phényl-but-2-énoate d'éthyle*

On chauffe à 50°C un mélange de 10 g (0,25 mol) d'hydrure de sodium et de tétrahydrofuranne et on additionne goutte à goutte en 30 minutes une solution de 48 ml (0,19 mol) de diéthylphosphonoacétate d'éthyle dans 80 ml de tétrahydrofuranne. A 0°C, on additionne goutte à goutte une solution de 28,4 g (0,24 mol) d'acétophénone dans 60 ml de tétrahydrofuranne et on agite 16 heures à 25°C. A 0°C, on ajoute 250 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium et on extrait à l'éther. La phase organique est séchée (Na_2SO_4) et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Les 46,6 g de produit obtenus sont purifiés par flash chromatographie (cyclohexane-diisopropyléther : 90-10) (29 g ; 63 %).

15

Etape c) : (E)-4-bromo-3-phényl-but-2-énoate d'éthyle

On chauffe à 75°C un mélange de 14 g (74 mmol) de (E)-3-phényl-but-2-énoate d'éthyle, 0,47 g de 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile) et 330 ml de tétrachlorure de carbone. A cette température, on additionne, par petites quantités, 19,8 g (111 mmol) de N-bromosuccinimide. On chauffe ensuite 5 heures à reflux. A 25°C, on filtre l'insoluble. Le filtrat est lavé à l'eau, séché sur Na_2SO_4 ; les solvants sont évaporés (huile orange : 19,7 g ; 99 %).

20

Etape d) : (E)-4-(diéthoxy-phosphoryl)-3-phényl-but-2-énoate d'éthyle

On chauffe 11 heures à 100°C un mélange de 14,6 g (0,054 mol) de (E)-4-bromo-3-phényl-but-2-énoate d'éthyle, 9,6 g (0,058 mol) de triéthyle phosphine et 200 ml de dioxanne. On additionne de l'eau et on extrait au dichlorométhane. La phase organique est décantée et séchée sur Na_2SO_4 . Les solvants sont évaporés (huile orange : 19,5 g) et le produit est purifié par flash chromatographie (acétate d'éthyle) (13,7 g ; 78 %).

30

Etape e) : (2Z, 4E)-6-(2,5-diméthoxy-phényl)-6-oxo-3-phényl-hexa-2,4-diénoate d'éthyle

A 25°C, on mélange 1,32 g (11,8 mmol) de tert-butylate de potassium et 30 ml de tétrahydrofuranne. On additionne ensuite, goutte à goutte, une solution de
 5 3,85 g (11,8 mmol) de (E)-4-(diéthoxy-phosphoryl)-3-phényl-but-2-énoate d'éthyle, dans 30 ml de tétrahydrofuranne. A 25°C, on additionne, goutte à goutte, une solution de 3 g (15,4 mmol) de (2,5-diméthoxy-phényl)-2-oxo-acétaldéhyde dissous dans 30 ml de tétrahydrofuranne. On agite 16 heures à 25°C. On verse dans l'eau et on extrait à l'éther. La phase organique est séchée
 10 (Na₂SO₄) et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Les 4 g de produit obtenus sont purifiés par flash chromatographie (heptane-acétate d'éthyle : 80-20) (huile jaune : 0,46 g).

Etape f) : acide (2Z, 4E)-6-(2,5-diméthoxy-phényl)-6-oxo-3-phényl-hexa-2,4-diénoïque

On mélange 0,45 g (1,22 mmol) de (2Z, 4E)-6-(2,5-diméthoxy-phényl)-6-oxo-3-phényl-hexa-2,4-diénoate d'éthyle, 20 ml d'éthanol, 0,206 g (2,44 mmol) de bicarbonate de sodium, 20 ml d'eau et on chauffe 3 heures à reflux. Après évaporation des solvants, on verse dans l'eau, on acidifie par une solution d'acide
 20 chlorhydrique normale, et on extrait par le dichlorométhane. La phase organique est séchée (Na₂SO₄), le solvant est évaporé et le produit pâteux obtenu est purifié par flash chromatographie (heptane-acétate d'éthyle : 20-80) (solide jaune ; diisopropyléther ; PF : 165°C ; 170 mg) et recristallisé (hexane-acétate d'éthyle ; 10:6) (0,3 g solide jaune ; 22 %)
 25 RMN ¹H -CHCl₃-δ(ppm) : (98 765-98792)

EXEMPLES 4 à 9

En utilisant un mode opératoire analogue à l'un de ceux illustrés ci-
 30 dessus, les composés du tableau suivant ont été préparés :